

神経因性膀胱に対するロバベロンの使用経験

一とくに脊髄損傷による神経因性膀胱を中心に一

東京労災病院泌尿器科

武 田 裕 寿, 平 賀 聖 悟

CLINICAL APPLICATION OF ROBAVERON TO NEUROGENIC BLADDER

Hirohisa TAKEDA and Seigo HIRAGA

From the Clinic of Urology, Tokyo Rosai Hospital

Robaveron of 1 ml or 2 ml a day was injected intramuscularly from 7 to 30 days to 8 male patients with neurogenic bladder including 3 cases of spinal cord injury for preliminary application. Voiding efficiency improved in 3 cases including 1 case of spinal cord injury of 8 patients.

Robaveron of 1 ml a day was administered to 10 male patients of neurogenic bladder with spinal cord injury for 21 days successively. Voiding efficiency improved in 6 cases of all the patients. This effect was considered to result from the increase of tonus or activity of detrusor muscle of the bladder. Robaveron is considered to be an effective drug for one of the conservative chemotherapy to neurogenic bladder with spinal cord injury.

はじめに

神経因性膀胱の治療の最終目的は種々の方法により排尿効率の改善を通じ、いわゆる balanced bladder の状態を保ち、上部尿路の形態と機能を正常に維持することにある。脊損により発生した神経因性膀胱はきわめて特殊かつ重篤なもので、排尿状態の完全回復は望めず、一歩治療を誤ると膀胱尿管逆流現象や水腎症など上部尿路の形態の変化や機能障害をおこし腎不全へと到達することがあるので、排尿効率の増大と尿路感染防止は脊損による神経因性膀胱の治療 2 大目標とみて過言ではない。さて、以上のごとく脊損による神経因性膀胱において重要な治療目標である排尿効率の改善に使用される薬物についてはこれまでいくつかのものが報告されているが効果が確実でしかも副作用の少ない、使いやすい薬物はきわめて数が少ないようである。

今回の治験薬剤であるロバベロンは前立腺肥大症の排尿困難を改善する目的で開発された薬剤で自覚症状、残尿量、および排尿効率の改善などの効果が認められていることはすでに報告されている (Rieben ら 1955, Baumann ら 1955, Ciepielowski ら 1957, 重松ら 1967, 渡辺ら 1967, 清水ら 1967)。

この排尿効率改善の効果は、神経因性膀胱に対しても認められ (ロバベロン研究会記録 1973), さらに中新井ら (1974) は実験的脊髄損傷家兎および脳損傷家兎についてその効果を生理学的、生化学的に立証している。

今回脊髄損傷による神経因性膀胱を対象としたロバベロンの臨床治験をおこなう機会を得たのでその結果を報告する。

ロバベロンは、スイスのロバファルム社が開発した性ホルモンや蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤で、その構成物質は補酵素前駆物質やペプチドを含む核酸誘導体とアミノ酸、有機リン、炭化水素よりなり、1 ml (1 amp) 中に上記エキス 0.016 g とメタクレゾール 0.003 g を含有し、液は特異な臭いのある黄褐色透明な水溶液である。

予 備 試 験

1 対象症例 (Table 1)

症例は 1974 年 7 月より 1975 年 1 月にかけて東京労災病院泌尿器科を受診し神経因性膀胱と診断された外来および入院患者 6 例である。このうち 2 例については投与終了後、膀胱頸部に対して TUR をおこない、TUR 施行後も臨床症状の改善をはかるためロバベロ

Table 1. ロバペロン投与症例および臨床成績

No.	年齢 性	原 疾 患	ロバペロン 投与量×日	自覚症状	膀胱内圧曲線		残 尿 量 (ml)	残 尿 率 (%)	尿 流 曲 線			副 作 用 ・ そ の 他
					最高意識圧 (mmHg)	最大膀胱容 量 (ml)			Flow time (sec)	Urine volume (ml)	Maximum flow rate (ml/sec)	
1	22 男	第4, 5 頸椎損傷	1 ml×21	不 変	48→63	250→370	200→80→50	57→45	—	—	—	投与4日目から 39-40°Cに発熱, 2日で解熱, 尿 培養では不変
2	38 男	第7 頸椎損傷	1 ml×20	不 変	42→33	740→500	120→75→120	24→24	—	—	—	とくになし
3	30 男	第5腰椎, 第1仙椎 損傷 (不完全)	1 ml×30	不 変	36→25	870→900	20→10→0	3→0	—	—	—	投与20日ごろ頻 尿4, 5日38°C 発熱×1日
4	58 男	脊髄動脈狭窄症	2 ml×9	尿 閉	—	—	150→150→800 (導尿)	37.5→100	—	—	—	尿閉となり直ち に入院し TUR
5	35 男	両下肢血栓症	2 ml×16	尿意の改 善	48→34	330→370	150→35→100	50→50	60→40	140→350	6→13	6 ml投与後軽度 の下腹痛22ml投 与で手首の発汗
6	58 男	症例4のTUR施行 後	2 ml×7	不 変	32→23	540→430	25→95→15	5→3.5	53→68	500→350	12→11	TUR 後20日か ら投与, 副作用 とくになし
7	35 男	症例5のTUR施行 後	1 ml×14	残尿感消 失	34→30	370→500	70→40→0	23→0	29→25	170→300	10→13	TUR 後14日か ら投与, 2週後 に腎盂炎らしき 発熱×2日
8	30 男	馬尾神経腫術後	1 ml×10	残尿感軽 減	28→52	360→330	470→120→520	49→92	480→120	230→75	5→2.5	投与5日から頻 尿

Table 2. ロバペロン投与後の臨床成績

症 例	自覚症状	残 尿 量	残 尿 率	膀胱内圧	尿流曲線	副 作 用	効 果
1	不 変	改 善	改 善	改 善	—	(+)	有 効
2	不 変	不 変	不 変	不 変	—	(-)	不 変
3	不 変	改 善	改 善	不 変	—	(+)	不 変
4	悪 化	悪 化	悪 化	—	—	(+)	無 効
5	改 善	改 善	不 変	悪 化	改 善	(+)	有 効
6	不 変	改 善	改 善	不 変	悪 化	(-)	不 変
7	改 善	改 善	改 善	悪 化	改 善	(-)	有 効
8	改 善	不 変	不 変	改 善	不 変	(+)	不 変

— 脱落
(+) 副作用あり
(-) 副作用なし

ンの投与をおこない、計8回の治験をおこなった。投与症例の年齢は22歳から58歳ですべて男子である。6例の原因疾患は脊髄損傷3例、両下肢血栓症、脊髄動脈狭窄症、馬尾神経腫術後各1例となっている。脊髄損傷は頸椎損傷2例、腰・仙椎損傷1例である。受傷時から投与時までの経過期間は頸椎損傷の症例1が1年7ヵ月、症例2が7年であり、腰・仙椎損傷例は脊損回復期と考えられた受傷後2ヵ月半の時点で投与をおこなった。

2. 投与方法

外来患者についてはロバペロン 2 amp (2 ml) を隔日に7日～16日間筋注投与した。対象症例のうち4例では、尿路感染に対して消炎剤、サルファ剤、抗生物質などを適宜併用した。他の2例では症例8の肝炎に対するプレドニゾロンの維持量以外は薬剤の併用をおこなっていない。

3. 効果の判定および基準

日本商事株式会社から提供された R-NB 治験成績表にもとづいて (1) 自覚症状、(2) 膀胱内圧曲線、(3) 残尿量、(4) 残尿率に加えて客観的な排尿状態を把握するうえで有効と考えられる (5) 尿流曲線を指標として投与前と投与後の結果を比較検討した。

自覚症状は尿線、残尿感、失禁、尿閉などに注意し、膀胱内圧曲線は Lewis の膀胱内圧計、尿流曲線は DISA の尿流測定計を用いて測定した。残尿は膀胱内圧測定前、尿流測定後、また早期第一回目の排尿後の残尿測定をおこない3日間の残尿検査の平均値をとり残尿量とした。

ロバペロン投与前後の結果を治験成績表にそれぞれ記入し、各項目ごとにそれぞれ改善 (+)、不変 (0)、悪化 (-) と記録し、総合効果の判定は、4～5項目中半数以上の項目で改善を認めた場合有効、半数以上の項

目で悪化を示す場合は無効、他を不変とした。また各項目の改善度の判定は検査時の条件や測定誤差などから厳密な基準を設けることは困難であると考え、主治医の主観にもとづいて判定した。

4. 臨床成績 (Table 1, 2),

症例4については 18 amp 注射後尿閉をきたし、直ちに TUR をおこなったため投与後の内圧測定をおこなっていないので除外した。尿流測定は脊損患者にもおこなってみたが、パラプレジアの場合、器械の設定が困難で測定誤差も大きく、立位または坐位で排尿可能な症例のみに施行し、測定不能であった症例1と投与前のみ測定の2、4、投与終了後約1ヵ月を経過して測定をおこなった症例3はこれらを除外した。

結果的には Table 2 のごとく、8例中有効3例、不変4例、無効 (悪化?) 1例の成績を得た。

自覚症状の改善をみた例は6例中3例で、全例が脊髄損傷による神経因性膀胱以外の症例である。膀胱内圧曲線で著明な改善を認めたものは症例1の頸椎損傷例と症例8の馬尾神経腫術後症例の2例にすぎない。残尿は8例中5例に、残尿率は8例中4例に、尿流曲線の改善は施行した4例中2例に認められた。なかでも興味ぶかいのは症例7の尿流検査成績で、ロバペロン投与前の最大流量が 10 ml/sec であるのに対し、投与後には 13 ml/sec と改善を示し、流量の差で投与前には 170 ml を排尿するのに29秒 (平均 5.9 ml/sec) を要したものが、投与後には 300 ml を25秒 (平均 12.0 ml/sec) で排尿し、しかも残尿量が投与前には 70 ml であったものが投与後 0 ml になっていることである。

無効あるいは悪化と判定した1例はロバペロン投与中に尿閉をきたした症例で、ロバペロンの薬理作用としては、平滑筋に対して有効に作用しているとも考えられるが、臨床症状その他の総合判定では無効とし

た。

5. 副作用

副作用のなかったものは2例である。尿閉1例、発熱2例、頻尿2例、下腹痛および発汗1例が副作用としてみられた。発熱の2例は投与後4日頃と20日頃におおの38~40°Cの発熱をみたが、この2例の尿所見は変化がなかった。2例では投与5日と20日後に頻尿を認め、1例では6amp投与後軽度の腹痛を訴え、22amp投与後に手首の発汗などを訴えた。

6. 小括

1) 脊損などによる神経因性膀胱の場合、薬物療法の効果判定は非常にむずかしいが、当院における治験データで8例中有効3例、不変4例、無効1例と判定した。

2) 有効症例中の1例はTUR施行後2週目からロバペロンを投与しており、TUR後の治療過程を考慮に入ると効果の判定はむずかしいが、臨床的なロバペロンの使用にあたってはこの例のように併用療法がむしろ神経因性膀胱の治療上、効果的であると考えた。

3) 副作用についてはとくにないものが2例で、2例に発熱を認めた。他の4例では尿閉、頻尿、下腹痛、発汗を認めたがむしろ薬理効果を示すものと考えた。

本 試 験

前記の予備試験によりロバペロンが脊髄損傷を含む神経因性膀胱患者の排尿障害にある程度有効であるという結果を得たので（脊損による神経因性膀胱3例中1例に有効）、本試験として10例の脊損による神経因性膀胱にロバペロンを21日間、連続投与し、排尿障害に対する臨床的效果を確認することにした。

1 対象症例

症例は1975年9月より12月の間に東京労災病院泌尿器科に入院中の安定期にある脊髄損傷患者で、すべて男子、年齢は27歳より45歳までである。脊髄損傷のうちわけは頸椎損傷3例、胸椎損傷4例、腰椎損傷の3例で合計10症例である。新鮮例としては症例1, 2, 3, 5, 6, 8. の6例でいずれも1975年3月より9月までの間に受傷しており、6例とも閉鎖式無菌的留置カテーテルを抜去した後の膀胱の機能訓練期あるいは回復期といえる時期にロバペロンを投与している。陳旧例は1971年10月受傷の症例10, 1971年12月受傷の症例4, 1972年7月受傷の症例9, 1974年1月受傷の症例7の4症例である。

2 投与方法と臨床的検討事項

ロバペロンを1日1amp 21日間連続筋注投与し、

投与後の臨床効果の判定をおこなった。予備試験と同様に投与前後における自覚症状の比較、残尿量および残尿率の測定、単位時間当りの排尿量の測定ならびにLewisの膀胱内圧計を用い膀胱内圧の測定をおこなった。残尿量については日時による差があるので3回の残尿測定の平均値で、投与前後の比較をおこなった。自覚症状については排尿回数、尿意の有無、排尿時間、残尿感の有無、排尿方法（腹圧のみ、腹圧+手圧、その他）などについて検討することにしたが、この自覚症状の調査に関し医師の主観がはいらぬよう排尿に関する質問表を作製し、患者自身に記入させた。その他、投与の前後において血液、血液化学、尿の一般検査および血圧測定をおこない、とくに腎機能には留意した。

3 効果の判定基準

自覚症状の改善についての調査表はこの治験対象10例中2例の不完全麻痺症例に対してのみ改善の程度を判定する材料として利用価値があるのみで、排尿時間の測定も医師または看護婦が立ち会わねば測定が確実にできぬのが現状である。また残りの8例の完全麻痺症例においては調査表の尿意の有無、排尿時間の測定、失禁の有無が効果の判定上、参考となる程度だった。

本試験の効果判定に際しても予備試験でおこなった効果判定と同様に、検査項目の半分以上が改善すればその症例を有効例とした。すなわち、5項目中3項目以上改善したものを有効、3項目以上悪化したものを無効、その他のものを不変とする判定基準を作った。

4 臨床成績 (Table 3, 4)

われわれの考えた臨床効果判定基準にあてはめると10例中6例が改善したことになる。つづいて各症例についてわれわれの効果判定項目である自覚症状、残尿量、残尿率、単位時間当りの排尿量、膀胱内圧ごとに臨床成績をみることにする。

1) 自覚症状：完全麻痺の脊損患者に自覚症状の回復についての調査はきわめて困難で、投与前後の調査表を検討してもほとんど不変であり、改善をみたのは尿失禁の消失をみた1例（症例8）のみであった。その他症例10の第1腰椎圧迫骨折による不完全麻痺患者で排尿時間の短縮・残尿感の消失をみた。

2) 残尿量の減少：10例中6例に残尿量の減少効果を見た。6例中5例は50%以上、1例は30%以上50%以下の減少効果を示した。

7例の脊髄上位損傷例において残尿量減少効果を得た症例は4例である（50%以上減少したものは3例）。投与後、残尿量が増加を示した症例は2例で（症例1

Table 3. ロバペロン投与症例および臨床成績

No.	年齢 性	受傷 年月	骨 傷 部 位	ロバペロン 投与量×日	自覚症状 の改善	膀 胱 内 圧 曲 線				残 尿 量 (cc)	残 尿 率 (%)	単位時間 当りの排 尿量 (ml/sec)	副 作 用 他 そ の 他	効果判定
						最大膀胱 容量 (ml)	最大静止 圧 (mmHg)	最高意識 圧 (mmHg)	振 幅 差 (mmHg)					
1	45 男	50. 3	第12胸椎脱臼骨折	1 ml×21	不 変	460→300	48→56	54→89	6→33	48→64	10.4→21.3	0.64→0.80	な し	不 変
2	30 男	50. 5	第1胸椎脱臼骨折	1 ml×21	不 変	440→230	43→51	64→71	21→20	140→143	31.8→62.1	0.70→0.38	期間中発熱 5日間(腎 盂炎による もの)	不 変
3	57 男	50. 8	第5頸椎圧迫骨折	1 ml×21	不 変	750→150	37→36	?	?	46→2.5	6.1→1.6	—	な し	不 変
4	27 男	46.12	第7胸椎圧迫骨折	1 ml×21	不 変	570→410	20→57	35→79	15→22	60→24	10.5→5.8	4.44→0.76	な し	有 効
5	26 男	50. 6	第12胸椎圧迫骨折	1 ml×21	不 変	220→260	73→50	73→52	0→0	100→37	45.4→14.2	0.45→1.95	な し	有 効
6	37 男	50. 6	第5, 6頸椎圧迫骨折	1 ml×21	不 変	240→250	71→76	79→82	8→6	130→87	54.1→34.8	0.52→1.07	な し	有 効
7	36 男	49. 1	第1腰椎圧迫骨折 (L ₁ 以下不完全麻痺)	1 ml×21	不 変	180→250	26→47	26→99	0→52	73→80	40.5→32.0	0.52→0.62	な し	有 効
8	43 男	50. 9	第2腰椎圧迫骨折	1 ml×21	尿失禁消 失	460→670	12→36	42→58	30→22	36→0	0.78→0	0.78→0.46	な し	有 効
9	40 男	47. 7	第5頸椎圧迫骨折	1 ml×21	不 変	157→283	15→8	32→22	17→14	10→25	22.9→8.8	16.6→9.0	な し	不 変
10	39 男	46.10	第1腰椎圧迫骨折 (L ₁ 以下不完全麻痺)	1 ml×21	排尿時間 やや短縮 残尿感の 消失	250→330	32→38	76→80	44→42	150→40	60.0→12.1	1.01→18.4	全身の湿 疹様発疹	有 効

Table 4. ロバペロン投与後の臨床成績

症 例	自覚症状	残 尿 量	残 尿 率	単位時間当りの排尿量	膀胱内圧	副 作 用	効果の判定
1	不 変	悪 化	悪 化	改 善	改 善	(-)	不 変
2	不 変	不 変	悪 化	改 善	不 善	(-)	不 変
3	不 変	改 善	改 善	一	不 変	(-)	不 変
4	不 変	改 善	改 善	悪 化	改 善	(-)	有 効
5	不 変	改 善	改 善	改 善	不 変	(-)	有 効
6	不 変	改 善	改 善	改 善	不 変	(-)	有 効
7	不 変	不 変	改 善	改 善	改 善	(-)	有 効
8	改 善	改 善	改 善	悪 化	悪 化	(-)	有 効
9	不 変	悪 化	改 善	悪 化	不 変	(-)	不 変
10	改 善	改 善	改 善	改 善	不 変	(+)	有 効

— 脱落
(+) 副作用あり
(-) 副作用なし

および症例9)) 48 cc→64 cc ならびに 10 cc→25 cc の値を示した。他方、脊髓下位損傷例では2例(症例8, 10)が改善を示し、他の1例は若干残尿量が増加している(その増加量は7 ml で誤差範囲とも考えられる)。

3) 残尿率：10例中8例に改善がみられた。7例の脊髓上位損傷例で5例の改善効果を認め、うち2例は10%以下の減少であった。3例の脊髓下位損傷では3例とも改善を認め、うち2例は10%以下の減少であった。悪化した2例(症例1, 2)は 10.4%→21.3%ならびに 31.8%→62.1%の値を示した。

4) 単位時間当りの排尿量：単に投与前後の数値を比較したものであるが5例の改善例、4例の悪化例、1例の除外例を得た。

5) 膀胱内圧の変化：膀胱内圧は投与前後の振幅差が5 mmHg 以上増加した例を改善、5 mmHg 以上減少した例を悪化すると10例中3例に改善がみられた(上位損傷2例、下位損傷1例)。また1例の下位損傷では悪化を示し(症例8)、他の6例は不変であった。しかし膀胱の不随意収縮波をふくめた膀胱内圧曲線を全体的にみた場合、改善のきざしありと判定できる症例が1例(症例5)存在した。

6) 副作用：10例中1例に副作用を認めた。投与開始後5日目に全身掻痒感を訴え、顔面に湿疹様発疹を認め、6日目に発疹は上肢、背部、胸部へと全身的に拡大した。全身の掻痒感がひどいのでボラミンの内服投与をおこない8日目より強力ミノファージンの静脈内投与をおこないながら21日間の投与を完了した。投与終了後、湿疹様発疹も漸次消退し、10日後には掻痒感も消失したので湿疹様発疹を副作用と断定した。

7) 臨床検査成績：全例において投与前後に認むべ

き変化はなかった。

5 小括

1) 予備試験に準じたわれわれの判定基準(Table 4)で効果判定をおこなったところ10例中自覚症状について2例、残尿量について6例、残尿率について8例、単位時間当りの排尿量で5例、膀胱内圧について3例の改善例を得た。各症例で自覚症状、残尿量、残尿率、単位時間当りの排尿量、膀胱内圧の5項目のうち3項目以上改善した例を有効例とすると10例中6例が有効、4例が不変となった。

2) 10例中1例において全身の湿疹様発疹を認めた

結 論

1) 予備試験として3例の脊損患者をふくむ8例の神経因性膀胱に対しロバペロンを連続投与した結果3例の有効例を得た。そのなかには1例の脊髄損傷性神経因性膀胱が含まれており、ロバペロンは神経因性膀胱に対してある程度効果があると考えた。

2) 本試験として10例の脊髄損傷性神経因性膀胱患者にロバペロンを21日間連続投与して、10例中6例の有効例を得た。

3) 本試験の症例のうち6例は比較的新鮮例で閉鎖式無菌カテーテル留置法をおこない、カテーテル抜去後の膀胱訓練期または回復期にロバペロンが投与されており、本試験終了後6カ月の現在、上部尿路が機能的にも形態的にも正常に保たれているので、排尿訓練期あるいは回復期におけるロバペロンの投与がよい影響を与えたのではないかと推察した。

4) 排尿効率の改善はロバペロンによる利尿筋の緊張ないしは活動性の増加にもとづくと考えられるので脊髄損傷による神経因性膀胱に対し、有効な治療薬が

少ない現状から、本剤は保存的療法として用いられる有効な薬剤と考えた。

5) 予備試験、本試験における副作用は発熱、頻尿、下腹痛、発汗など比較的軽度であったが、本試験の症例10の全身性湿疹様発疹は相当頑固な副作用といえるので原因を追求する必要がある。

文 献

- 1) Rieben, W. et al.: *Urologia internationalis*, 1: 440, 1955.
- 2) Baumann, W.: *Urologia internationalis*, 1: 427, 1955.
- 3) Cypielowski, J. et al.: *Urologia internationalis*, 5: 310, 1957.
- 4) 重松・ほか：新薬と臨床, 16: 1083, 1967.
- 5) 渡辺・ほか：新薬と臨床, 16: 727, 1967.
- 6) 清水・ほか：新薬と臨床, 16: 1349, 1967.
- 7) 日本商事株式会社：ロバベロン研究会記録, 大阪, 1973.
- 8) 中新井・ほか：泌尿紀要, 20: 633, 1974.
- 9) 中新井・ほか：泌尿紀要, 20: 645, 1974.

(1977年2月7日迅速掲載受付)